



# ***Addiction au cannabis***

*Les liens tabac cannabis*

Mai 2019,  
Dr T Guélon



- **Le cannabis**

- Mentionné pour la première fois autour de 2700 avant JC
- Le chanvre qui donne le Cannabis est une plante connue depuis des milliers d'années
- Usages culturels médicaux et religieux

- **le tabac**

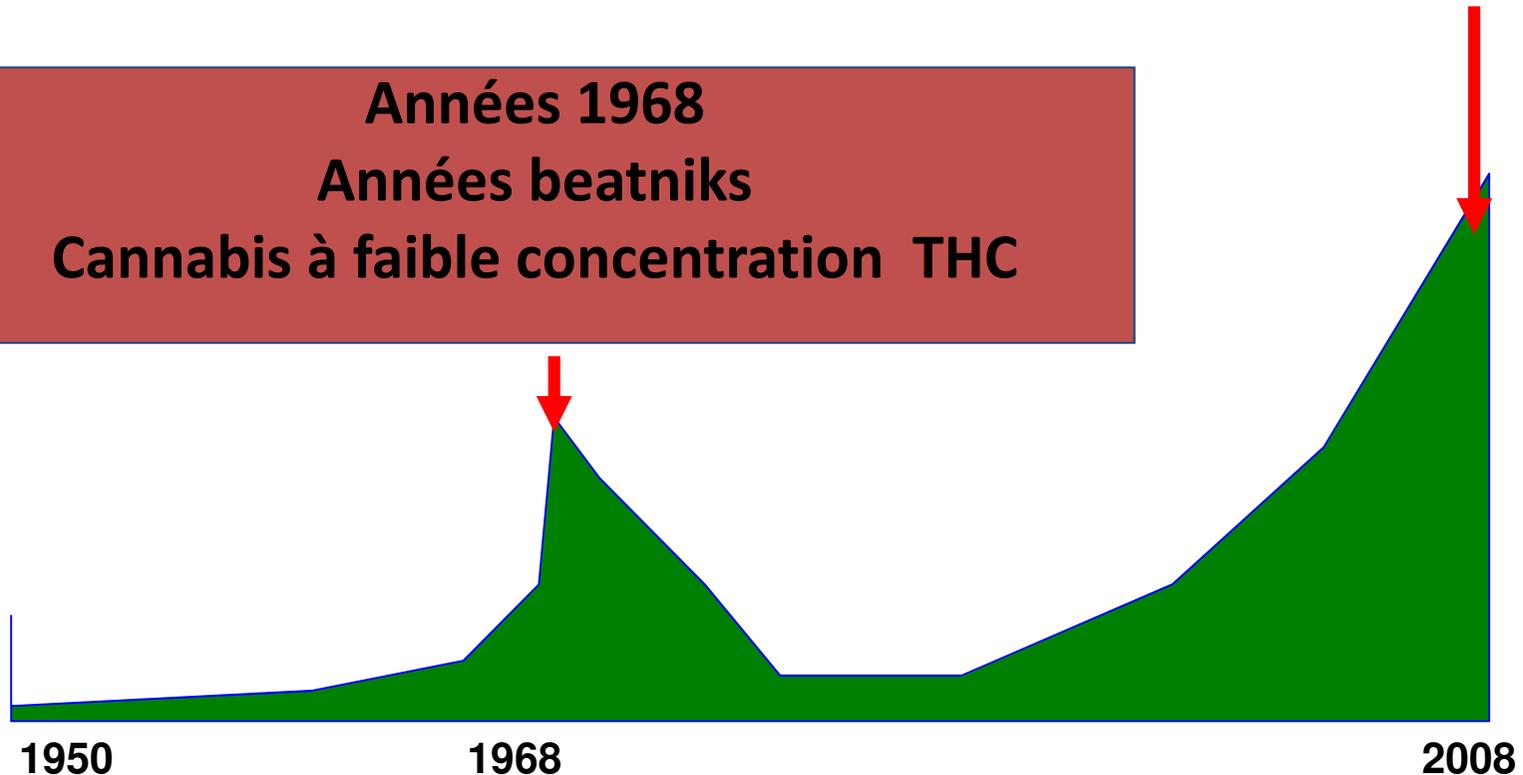
- Originaire d'Amérique centrale (2500 ans Pré Colombien)
- Rapporté par Jean Nicot à C de Médicis XVIème
- D'abord adopté par les aristocraties Européennes pour ces « vertus médicinales »
- Rapidement premières Taxes, Monopoles d'état et sociétés privées se partagent production et vente

# Histoire récente du cannabis

CAN02-HIS06

**Années 2000**  
**Marché organisé du cannabis**  
**La norme est au cannabis chez les adolescents**

**Années 1968**  
**Années beatniks**  
**Cannabis à faible concentration THC**



# Consommation de cannabis 2006-2007

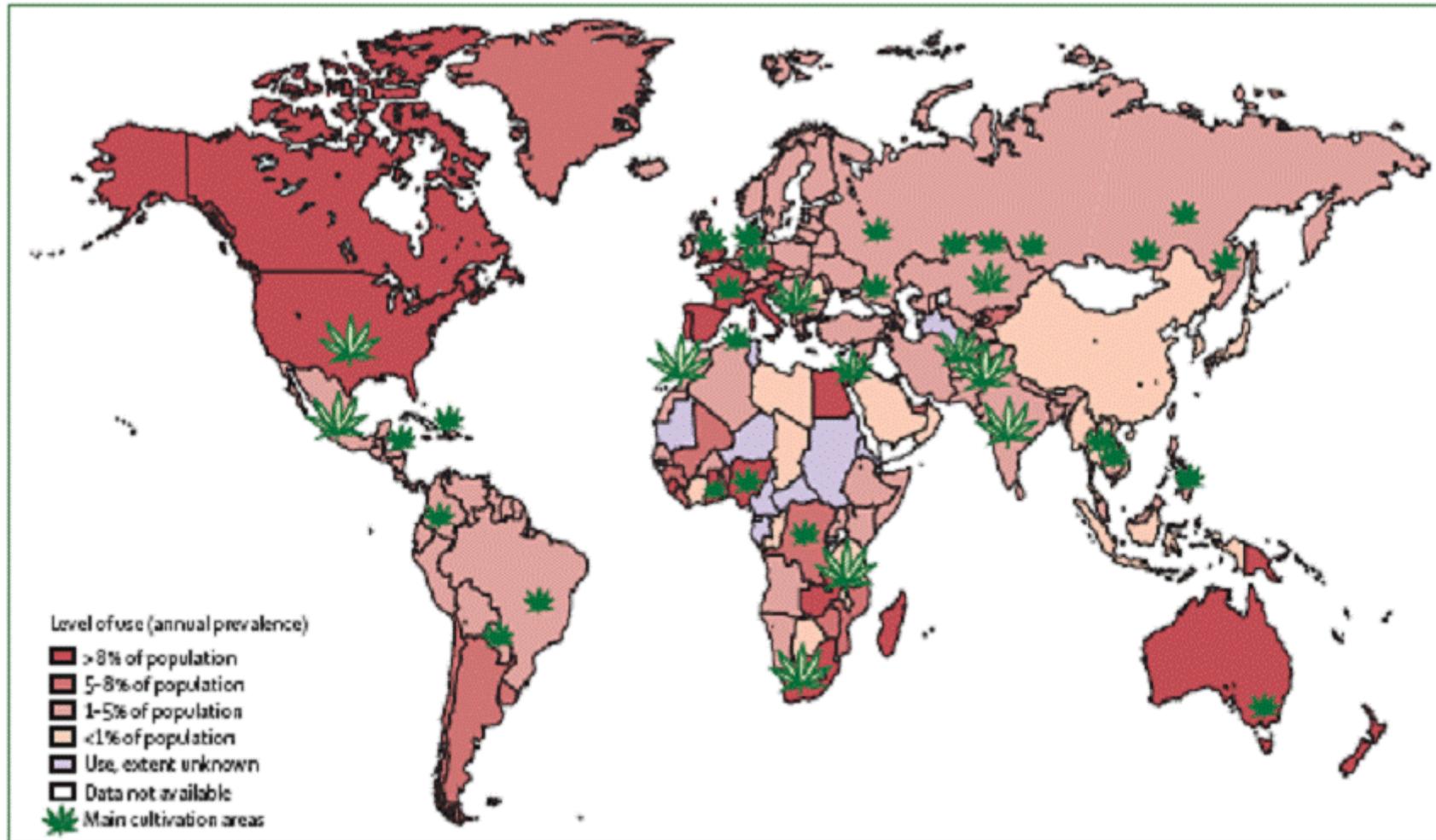


Figure 1: Use of cannabis in 2006-07 (or latest year available)

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply official endorsement or acceptance by the UN. Sources: UN Office on Drugs and Crime (UNODC) annual report questionnaires data, US Department of State reports, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Drug Abuse Information Network for Asia and the Pacific (DAINAP), UNODC Global Assessment Programme on Drug Abuse (GAP), and Inter-American Drug Abuse Control Commission (CICAD). Reproduced, with permission, from UNODC.<sup>4</sup>





# Cannabis – Principes actifs

- *Cannabis sativa indica* = chanvre indien ou « type drogue »
- le  $\Delta^9$ -transtétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) constitue le principal produit psychoactif:Psychodysleptique
- Liposoluble, Élimination urinaire lente (4 semaines)
- 6 % THC pour l'herbe et 10 % pour la résine
- Amélioration des techniques horticoles + croisements = très fortes concentrations (20 et 30%) – Skunk & Super Skunk



5 € pour un gramme  
de résine  
6,5 € pour un gramme  
d'herbe





# Modes de consommation

- Fumé pur (pipes à kif)
- ou mélangé à du tabac dans du papier à cigarette (pétard)
- Fumé en utilisant des narguilés = la fumée traverse un liquide aromatisé avant d'être inhalée
- Le « bangh » indien ou antillais = liquide résultant d'un décocté de cannabis dans de l'eau ou de l'alcool



# Cannabis synthétique

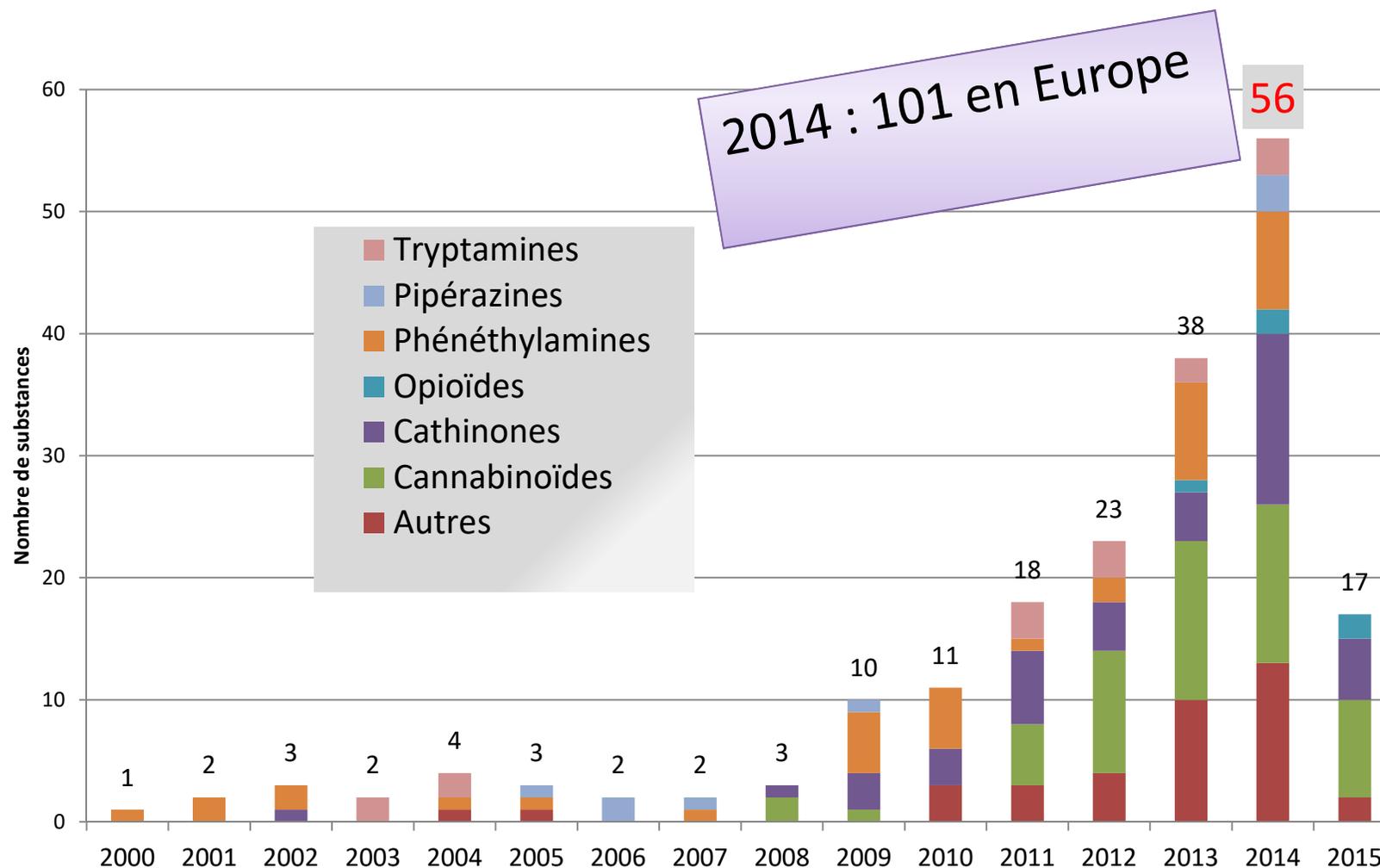
- Spice, Gorillaz, Yucatan Fire, etc
- Agonistes des R CB1
- Pulvérisés sur un mélange d'herbes



EMCDDA

## Produits: explosion des synthèses et propositions sur le net

Nombre de NPS détectés en France par année de première détection



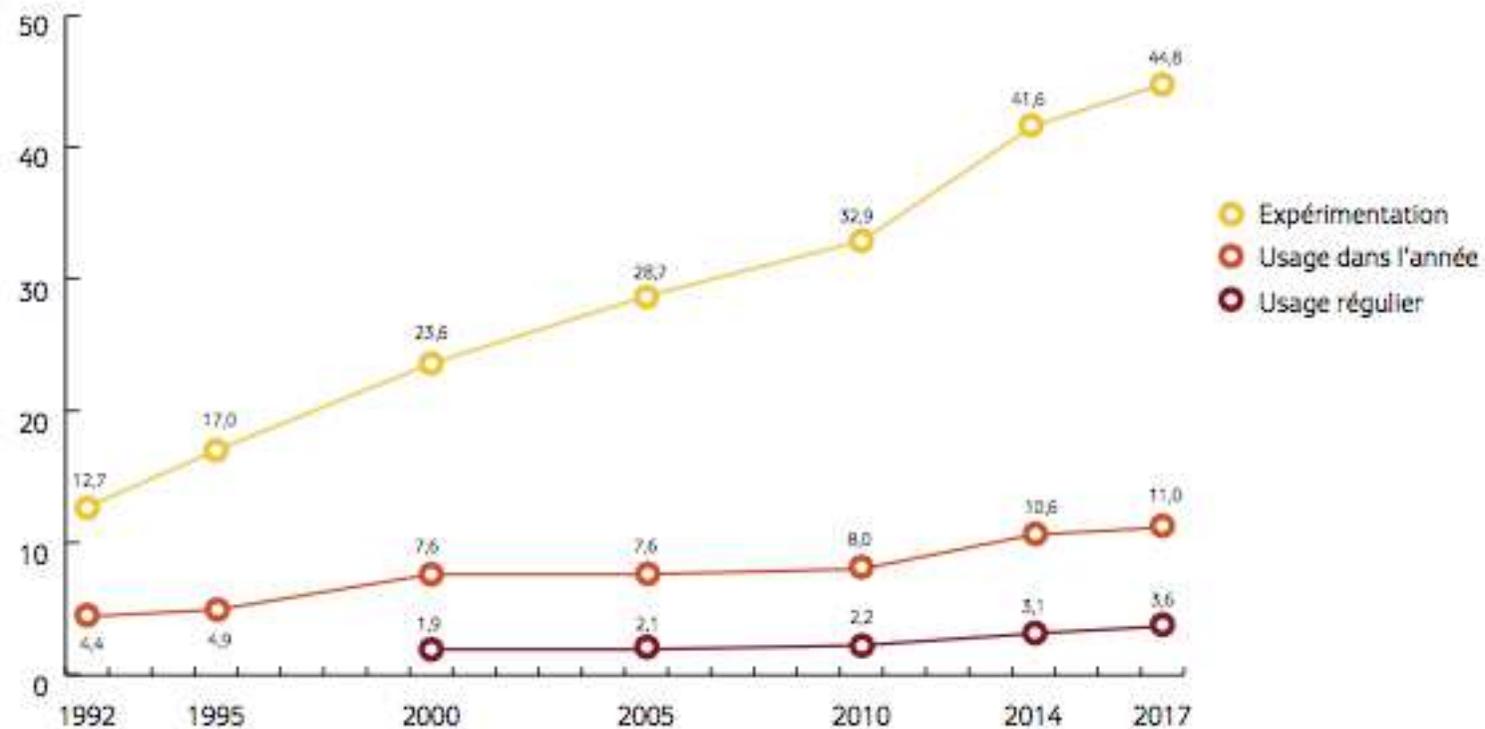
SINTES/ OFDT 2014, Laboratoire commun des Douanes, Institut National de Police scientifique

# Dépistage biologique

	Cannabinoïdes majoritaires	Délai maximum de détection	Domaine d'intérêt	Méthodologies disponibles
Urines	THC-COOH (inactif)	Consommation occasionnelle : 2 à 7 jours Consommation régulière : 7 à 21 jours	Dépistage d'une consommation	Oui Nombreux tests rapides
Salive	THC (actif)	2 à 10 heures	Dépistage d'une consommation récente	Non Pas de tests rapides
Sueur	THC	Très variable	Peu d'intérêt	Non Pas de tests rapides
Cheveux	THC	Infini	Révélation et suivi d'un usage régulier	Oui CPG-SM
Sang	THC 11-OH THC (actif) THC-COOH	2 à 10 heures	Confirmation, identification, dosage	Oui CPG-SM

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse ; THC :  $\Delta^9$ -THC ; (in)actif : (dé)pourvu d'effets psychoactifs

Figure 1. Évolution des niveaux d'usage de cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans (en %)



Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

Tableau 1. Niveaux d'usage de substances psychoactives illicites suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans en 2017 (en %)

	Effectifs	2014	2017							
		Ensemble	Ensemble	Hommes	Femmes	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans
		13 039	20 665	9 729	10 936	2 614	3 380	4 397	5 010	5 264
Cannabis	Expérimentation	42,0	44,8 ↗	52,7 >	37,2	53,5	62,1	52,0	39,4	22,3
	Usage dans l'année	10,6	11,0	15,1 >	7,1	26,9	17,7	9,4	5,7	1,6
	Usage au cours du mois	6,3	6,4	9,4 >	3,6	16,4	10,2	5,9	2,9	0,6
	Usage régulier (au moins 10 usages au cours du mois)	3,1	3,6	5,4 >	1,8	8,4	6,3	3,3	1,7	0,2
	Usage quotidien	1,7	2,2 ↗	3,4 >	1,1	4,8	3,9	2,0	1,2	0,2
Cocaïne	Expérimentation	5,6	5,6	8,0 >	3,2	5,2	10,1	7,0	4,1	2,0
	Usage dans l'année	1,1	1,6 ↗	2,3 >	0,9	2,8	3,4	1,6	0,6	0,1
Champignons hallucinogènes	Expérimentation	4,8	5,3 ↗	8,0 >	2,7	5,9	9,0	6,4	4,3	1,7
	Usage dans l'année	0,3	0,3	0,5 >	0,2	1,2	0,5	0,2	0,1	0,0
MDMA/ecstasy	Expérimentation	4,3	5,0 ↗	7,3 >	2,7	6,9	9,5	6,5	2,8	0,4
	Usage dans l'année	0,9	1,0	1,5 >	0,6	2,7	2,1	0,8	0,2	0,0
LSD	Expérimentation	2,6	2,7	4,0 >	1,4	3,0	4,2	3,0	2,0	1,6
	Usage dans l'année	0,3	0,4	0,5 >	0,2	1,2	0,5	0,3	0,1	0,0
Amphétamines	Expérimentation	2,3	2,2	3,2 >	1,2	1,9	4,0	2,4	1,5	1,2
	Usage dans l'année	0,3	0,3	0,5 >	0,1	0,7	0,5	0,4	0,1	0,0
Héroïne	Expérimentation	1,5	1,3	2,1 >	0,5	0,2	1,9	1,7	1,6	0,8
	Usage dans l'année	0,2	0,2	0,3 >	0,1	0,1	0,3	0,3	0,2	0,0
Crack	Expérimentation	0,6	0,7	1,1 >	0,3	0,3	1,4	1,0	0,5	0,2
	Usage dans l'année	0,1	0,2 ↗	0,3 >	0,1	0,2	0,4	0,4	0,1	0,0

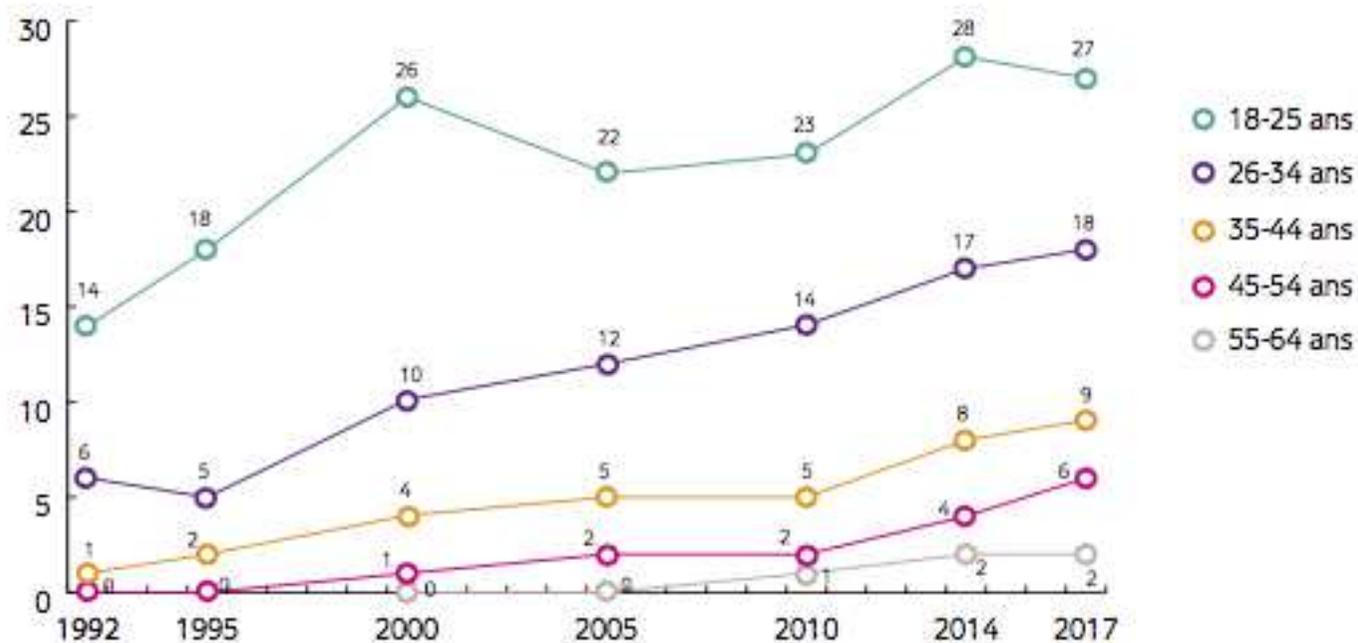
↗ : augmentation significative au seuil de 5 % entre 2014 et 2017

> : niveau d'usage masculin significativement plus élevé que le niveau d'usage féminin au seuil de 5 %

Sources : Baromètres santé 2014 et 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

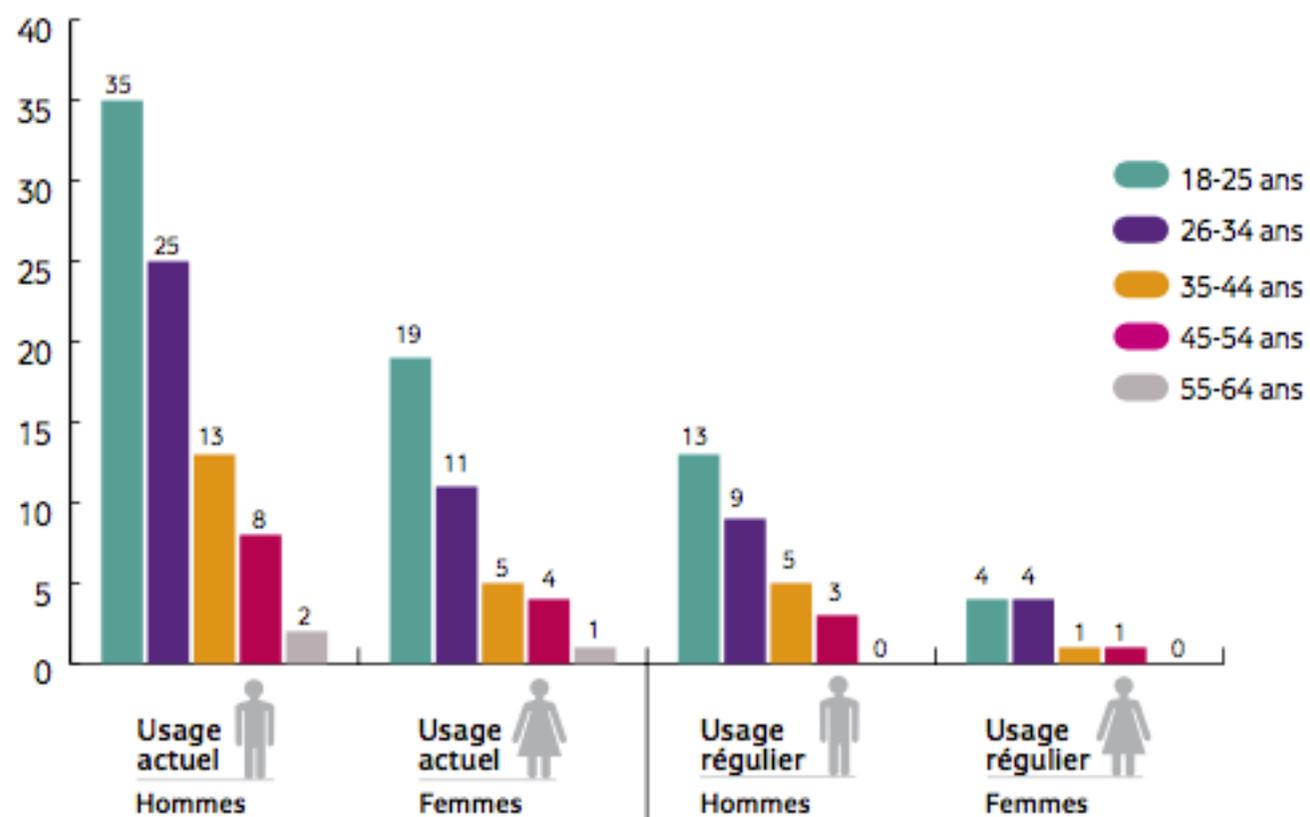
Note : le Baromètre santé s'est également intéressé à l'expérimentation de substances psychoactives détournées de leurs usages premiers : poppers (8,7 %), colles ou solvants (2,3 %) Subutex® (0,8 %), méthadone (0,4 %), GHB ou GBL (0,2 %), purpledrank (< 0,1 %), DXM (< 0,1 %)

Figure 2. Évolution de l'usage dans l'année de cannabis entre 1992 et 2017 par groupes d'âge (en %).



Sources : Baromètre santé 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

**Figure 3. Proportion d'usagers dans l'année et d'usagers réguliers de cannabis par sexe et groupe d'âge en 2017 (%)**



Source : Baromètre santé 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

**Tableau 2. Évolution des usages de cannabis parmi les 18-64 ans selon la situation professionnelle depuis 1992 (%)**

<b>Situation</b>	<b>Usage</b>	<b>1992</b>	<b>1995</b>	<b>2000</b>	<b>2005</b>	<b>2010</b>	<b>2014</b>	<b>2017</b>
<b>Ensemble 18-64 ans</b> (n = 20 665 en 2017)	<b>Actuel</b>	4,4	4,9	7,6	7,6	8,0	10,6	11
	<b>Régulier</b>	nd	nd	1,9	2,1	2,2	3,1	3,6
<b>Actifs occupés</b> (n = 14 268 en 2017)	<b>Actuel</b>	3,5	4,4	6,0	6,5	6,7	9,0	9,6
	<b>Régulier</b>	nd	nd	1,4	1,7	1,7	2,6	3,0
<b>Chômeurs</b> (n = 1 813 en 2017)	<b>Actuel</b>	5,0	5,9	10,2	11,9	14,9	16,0	15,8
	<b>Régulier</b>	nd	nd	3,1	4,0	6,1	6,4	6,6

Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

**Figure 4. Répartition des consommateurs de cannabis dans l'année selon le risque de dépendance (CAST), suivant le sexe et l'âge (en %)**



Source : Baromètre santé 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

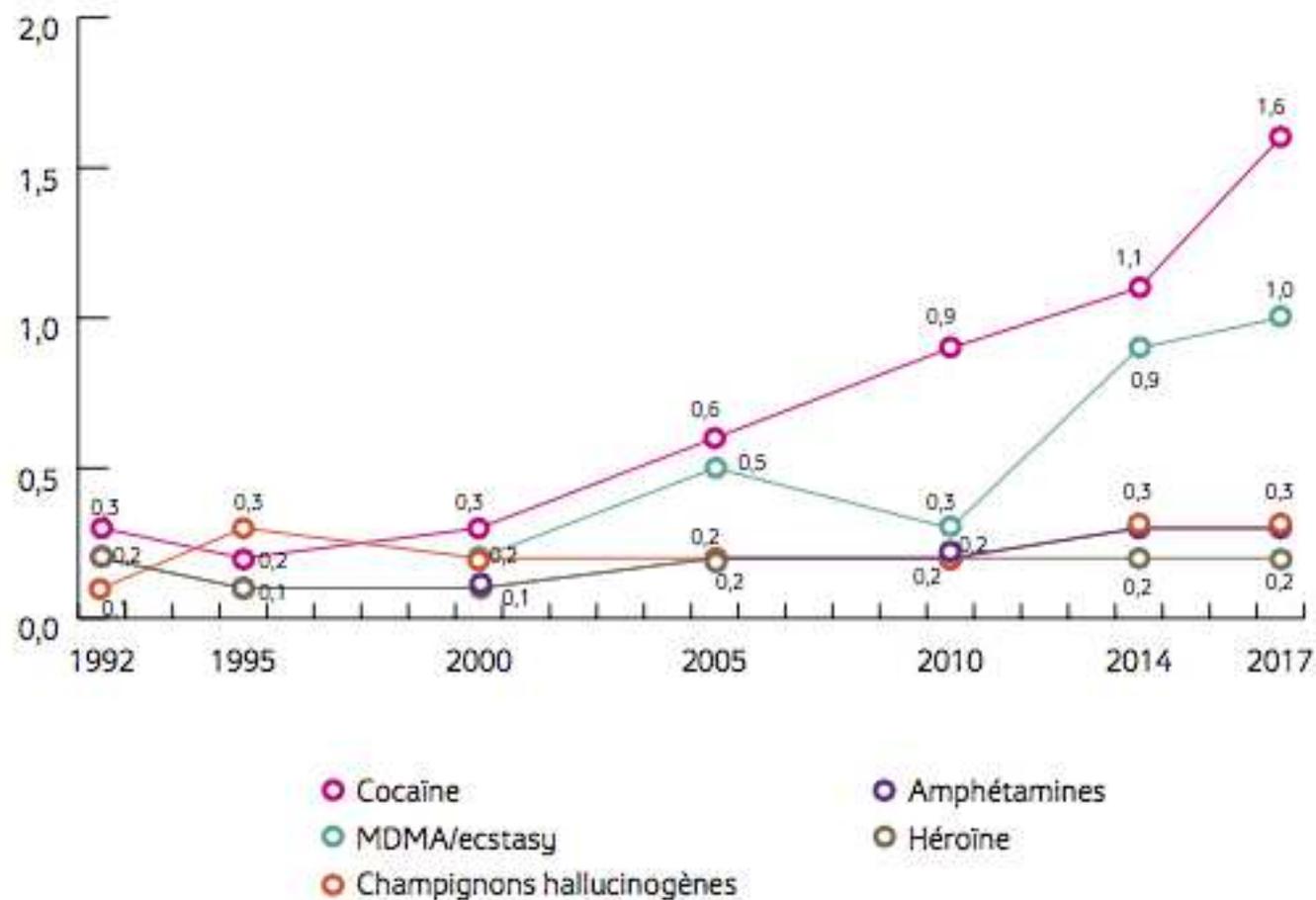
**Tableau 3. Modes d'approvisionnement au cours des 12 derniers mois parmi les usagers récents de cannabis (au cours des 30 derniers jours) selon le sexe et l'âge (%)**

	<b>Ensemble des usagers récents</b>	<b>Hommes</b>		<b>Femmes</b>	<b>18-34 ans</b>		<b>35-64 ans</b>
Achat sans autoculture	61	63	>	55	64	>	54
Autoculture sans achat	3	3		1	2	<	5
Achat et autoculture	4	5		3	4		5
Autre mode d'approvisionnement (don, partage, etc.)	32	29	<	40	31	<	36

< > : différence significative au seuil de 5 %

Source : Baromètre santé 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

Figure 5. Évolution de l'usage dans l'année des principales drogues illicites autres que le cannabis entre 1992 et 2017, parmi les 18-64 ans (en %)



Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, 2017, Santé publique France, exploitation OFDT

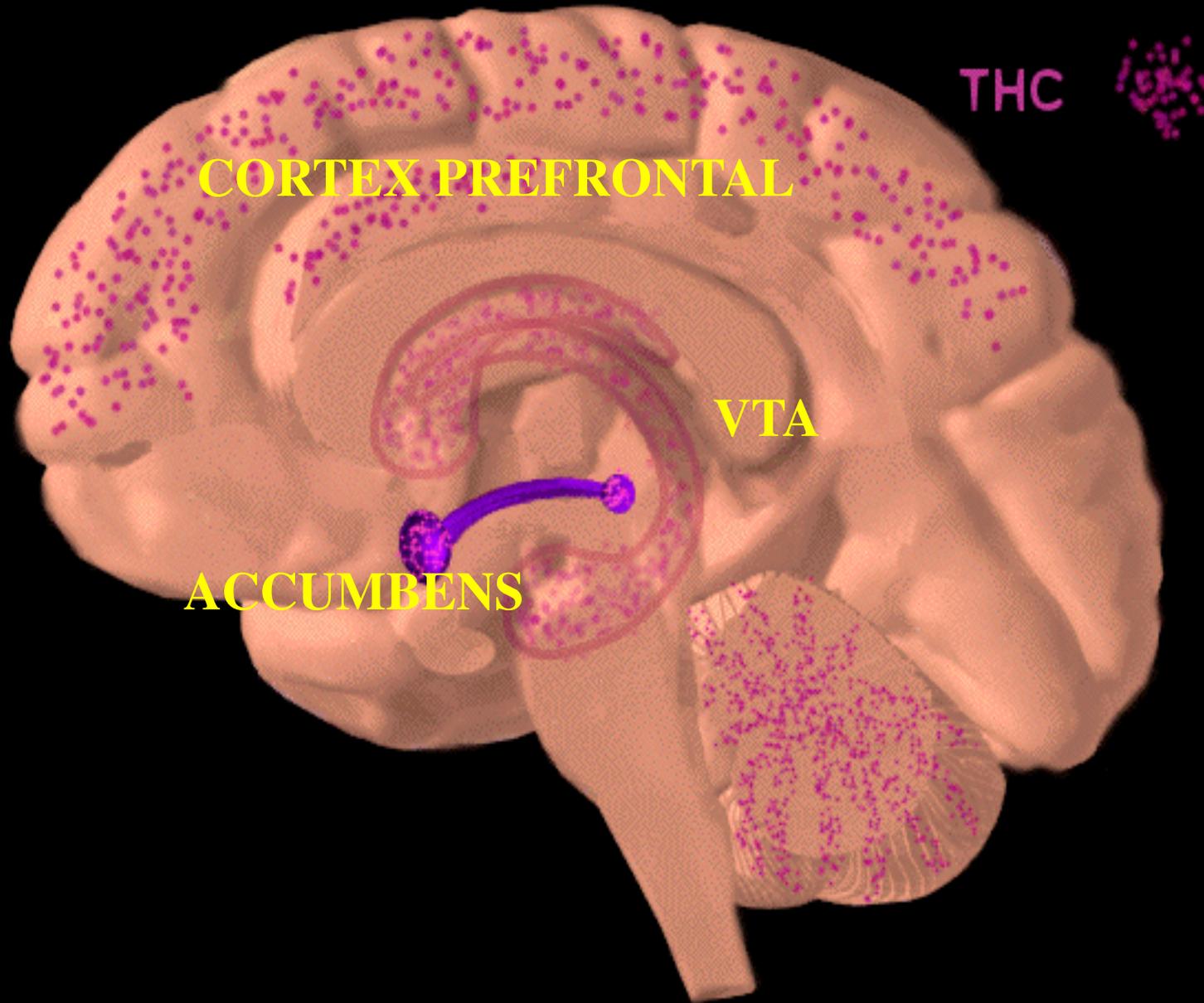
## DONNEES TABAC ET CANNABIS

- Co-consommation tabac-cannabis **fréquente** (« pétard, joint », narguilé)
- Consommations corrélées avec **renforcement réciproque** par augmentation de la dépendance à chaque produit.
- **Tabac très addictogène, cannabis peu addictogène**
- **Toxicité accrue de la fumée** (BPCO, AOMI, IDM, K. VADS...)
- Essentiel de la consommation **entre 17 et 34 ans** (17-24 ans)
- **Dépendance cannabis physique faible** :
  - Tolérance démontrée expérimentalement (chez l'Homme : consom. régulier)
  - **syndrome de sevrage clinique** : Irritabilité, humeur dépressive, agitation, insomnie, rêves étranges, perte d'appétit, parfois agressivité (analogie avec syndr. de sevrage à la nicotine)

# Mécanisme d' action

- ✓ R endocannabinoïdes CB1 (1990) et CB2 (1993)
- ✓ Présents sur la plupart des neurones
- ✓ Fixation des cannabinoïdes :
  - ✓ Endogènes : anandamide et 2 A-G
  - ✓ Exogènes :  $\Delta$  9 THC (affinité supérieure)
- ✓ Répartition :
  - ✓ R CB1 : Système Nerveux Central et Périphérique
  - ✓ R CB2 : système immunitaire

# Localisation des sites de fixation du THC



# Système endocannabinoïde

- **Cannabinoïdes: inhibiteurs**

- Modulateurs (plasticité)
- Impliqués dans pathologies psychiatriques?

Système endocannabinoïde ENDCA

- ✓ Anandamide ou AEA (Ethanamide of arachidonic acid), 2 arachidonoylglycerol (2-AG), noladin (2 AGE), virodhamine, NADA...
- ✓ Récepteurs CB1, CB2

- **Interactions nicotine/THC**

- Exposition chronique nicotine: augmentation des ENDCA en particulier anandamide
- Antagonistes CB1 (rimonabant) réduit effet renforçateur de la nicotine, le craving et la prise de poids...risque dépressif suicidaire
- Atténuation croisée des effets de sevrages
- THC inhibe les effets anxiogènes de la nicotine
- Implication du système corticotrope

# EFFETS

Variables selon :

- l'individu
- la concentration en  $\Delta 9$  THC
- l'ancienneté et la fréquence de consommation
- les consommations associées

# Tabac - Cannabis

- Goudrons et composés cancérogènes dans fumée du cannabis > tabac
- Inspiration longue forcée, bloquée
  - Majoré par pipes à eau
- Toxicité directe au niveau muqueuse bronchique
  - 1 joint = 7 cg
- Altération des défenses immunitaires locales
- Risques cumulés avec le tabac

# Effets somatiques aigus

- Trouble du rythme, trouble de conduction, hypotension orthostatique (syncope), *Infarctus Du Myocarde (âge moy 44 ans)*
- Bronchodilatation transitoire
- Pneumothorax
- Hyperhémie conj, ralentissement poursuite oculaire, mydriase inconstante
- Sécheresse buccale
- Troubles digestifs (vomissements, diarrhée)

# Effets somatiques : consommation chronique

## Cardiovasculaire

- Baisse de la FC, trouble du rythme
- Artériopathie (*Disdier et coll 1999; Sauvanier et al, 2002*)
- Facteur de risque IDM
  - Âge < 45 ans, risque X5 dans h qui suit prise (*Mittleman et al, 2001*)
  - Vasospasme coronaire
  - (*Basnet et al, 2009*)

## ORL - Pneumo

- Laryngite chronique
- Toux, dyspnée, expectoration
- Bronchites récidivantes
- Pneumopathies (atypiques), Pneumothorax
- BPCO, emphysème
- Cancers VAEDS et bronchopulm

*Carriot et Sasco, revue de la littérature, 2000*  
*Sasco et al, 2003; Kalant, 2004*  
*Tashkin et al, 2005*  
*Sasco et al, 2008*  
*Hall et al, 2009*

# Effets somatiques : usage chronique

## **Autres:**

- Baisse de la fertilité (homme = femme)
- Grossesse :
  - Hypotrophie, RCIU, prématurité, complications
  - Malformations : cardiaque et digestive
- Nouveau né
  - Mort subite X 2

# Troubles psychiatriques : usage aigu

- Attaque de panique
- Ivresse cannabique
  - distorsions visuelles ou auditives
  - Idées interprétatives
- Psychose aiguë cannabique :
  - tableau clinique de BDA, syndrome confusionnel
  - résolution rapide sous NRL standards

# Troubles psychiques: usage régulier

- **Dépendance**

- Psychique (comportementale) > physique
- Syndrome sevrage différé : impulsivité, irritabilité, insomnie

## USAGE Répété: Troubles induits par une substance Du DSM-IV au DSM-5

Critères	DSM-IV		DSM-5
	Abus	dépendance	
1. Incapacité à faire face à ses obligations	X		X
2. Utilisation dangereuse	X		X
<del>3. Problèmes médico-légaux</del>	<del>X</del>		-
4. Problèmes sociaux et interpersonnels	X		X
5. Tolérance à la substance		X	X
6. Syndrome de sevrage		X	X
7. Désir persistant et inefficace d'arrêter		X	X
8. Consommation importante et durable		X	X
9. Négligence des activités habituelles		X	X
10. Temps excessif consacré à la substance		X	X
11. Persistance de conso malgré les Problèmes physiques et psychiques		X	X
<b>12. Craving</b>		-	<b>X</b>

**Léger : 2 - 3**  
**Moyen : 4 - 5**  
**Sévère : ≥ 6**

- **\$ amotivationnel** : déficit de l'activité professionnelle ou scolaire, pauvreté idéatoire, indifférence affective (Deniker et coll 1979)
  
- **Troubles anxieux : majorés**
  - X 2 (conso hebdo) (Patton et al 2002)
  
- **Troubles dépressifs** : études non contributives
  - X 4, augmentation du risque de passage à l'acte +++ (conso quot) (Patton et al 2002)

# Troubles psychiatriques : usage régulier

- **Troubles psychotiques, schizophrénie :**
  - Vulnérabilité
  - Initiation précoce
  - Consommation intense

## The Psychotomimetic Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Individuals: Implications for Psychosis

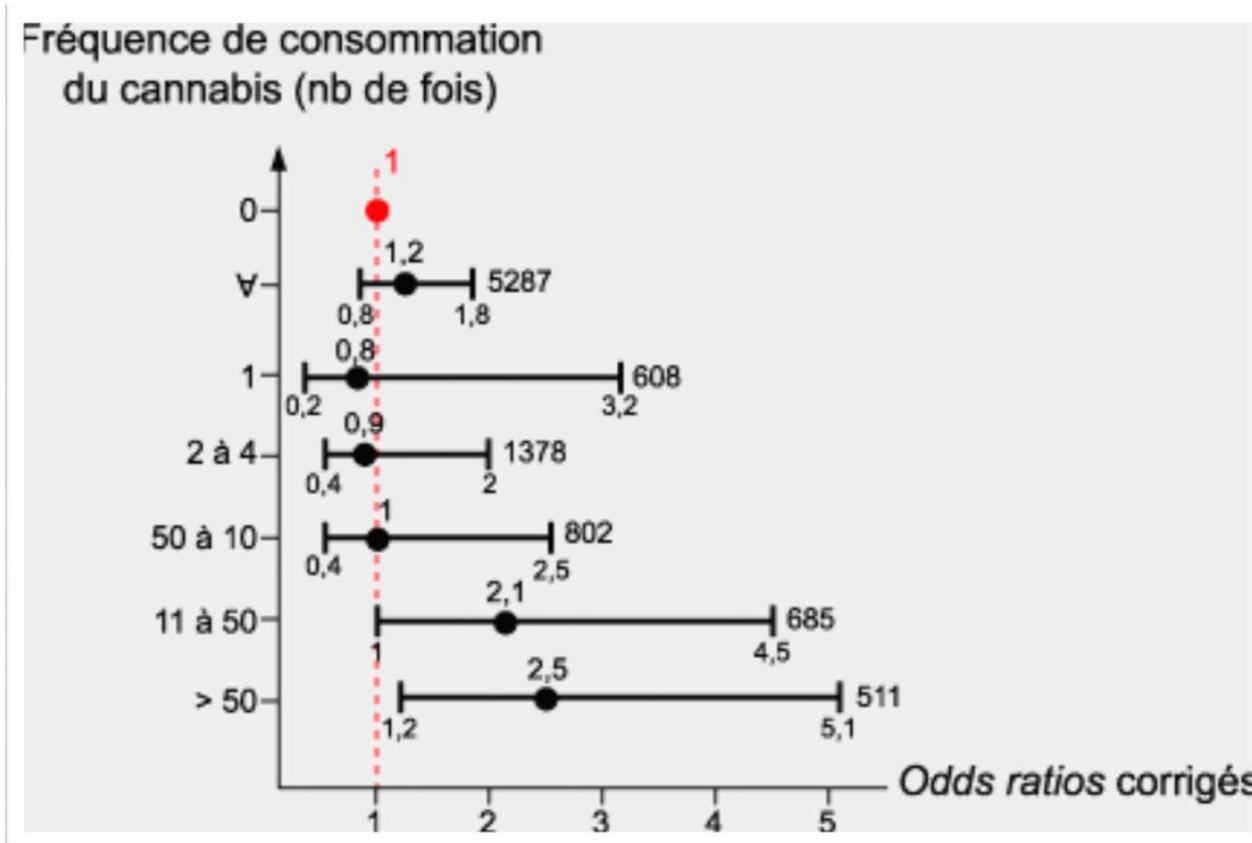
Deepak Cyril D'Souza<sup>\*,1,2,3</sup>, Edward Perry<sup>1,3</sup>, Lisa MacDougall<sup>1,3</sup>, Yola Ammerman<sup>1,3</sup>, Thomas Cooper<sup>5,6</sup>, Yu-te Wu<sup>2,4</sup>, Gabriel Braley<sup>1,3</sup>, Ralitzia Gueorguieva<sup>2,4</sup> and John Harrison Krystal<sup>1,2,3</sup>

Chez 12 volontaires sains, troubles transitoires, dose-dépendants, variables

- Effets positifs: paranoïa, méfiance, pensées désorganisées, modification des perceptions
- Effets négatifs: retrait émotionnel, ralentissement psycho-moteur
- Troubles cognitifs: Troubles de la mémoire verbale, inclusions

# Cannabis et schizophrénie – Cohorte suédoise

Calcul du risque de survenue de schizophrénie (*odds ratios* corrigés) au-delà des 5 années suivant la conscription



Ces calculs montrent que :

- il existe un lien entre la survenue de la schizophrénie et la consommation de cannabis
- une augmentation de cette consommation multiplie le risque
- l'explication d'une automédication est insuffisante, puisque le lien linéaire est conservé dans les psychoses survenant plus de 5 ans après la conscription
- Cette association persiste après avoir tenu compte du niveau socio éducatif qui influence la prise

## **Delta-9-Tetrahydrocannabinol Effects in Schizophrenia: Implications for Cognition, Psychosis, and Addiction**

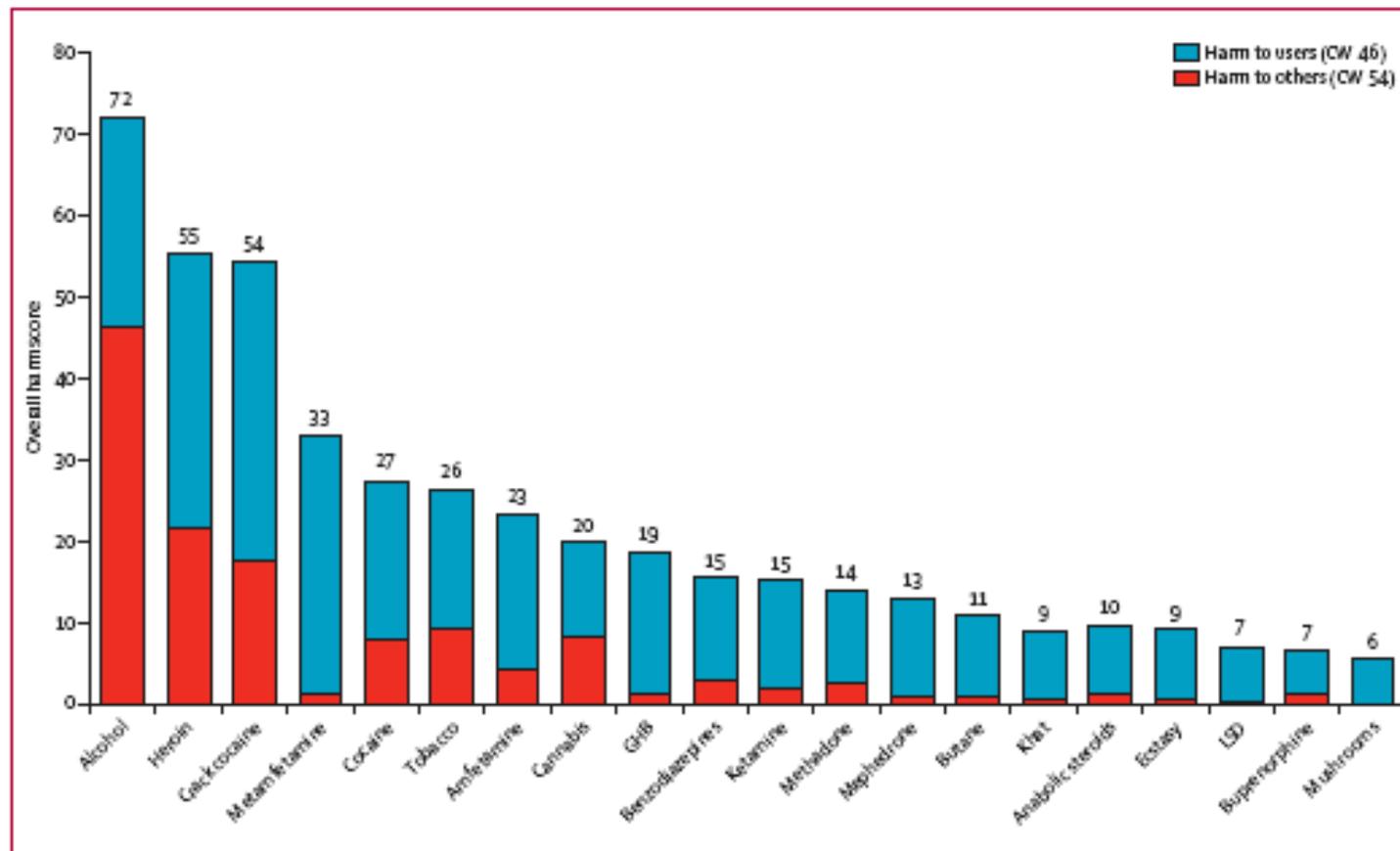
Deepak Cyril D'Souza, Walid Michel Abi-Saab, Steven Madonick, Kimberlee Forselius-Bielen, Anne Doersch, Gabriel Braley, Ralitza Gueorguieva, Thomas B. Cooper, and John Harrison Krystal

- Schizophrènes stabilisés, traités (n=13)
- 2,5 mg THC:
  - Signes psychotomimétiques chez 80% des schizophrènes vs 35% des contrôles
- 5 mg THC:
  - Signes psychotomimétiques chez 75% des schizophrènes vs 50% des contrôles
- Significativement plus d'effets négatifs et cognitifs observés chez les schizophrènes

# Les risques: medico-sociaux

## ➔ Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis

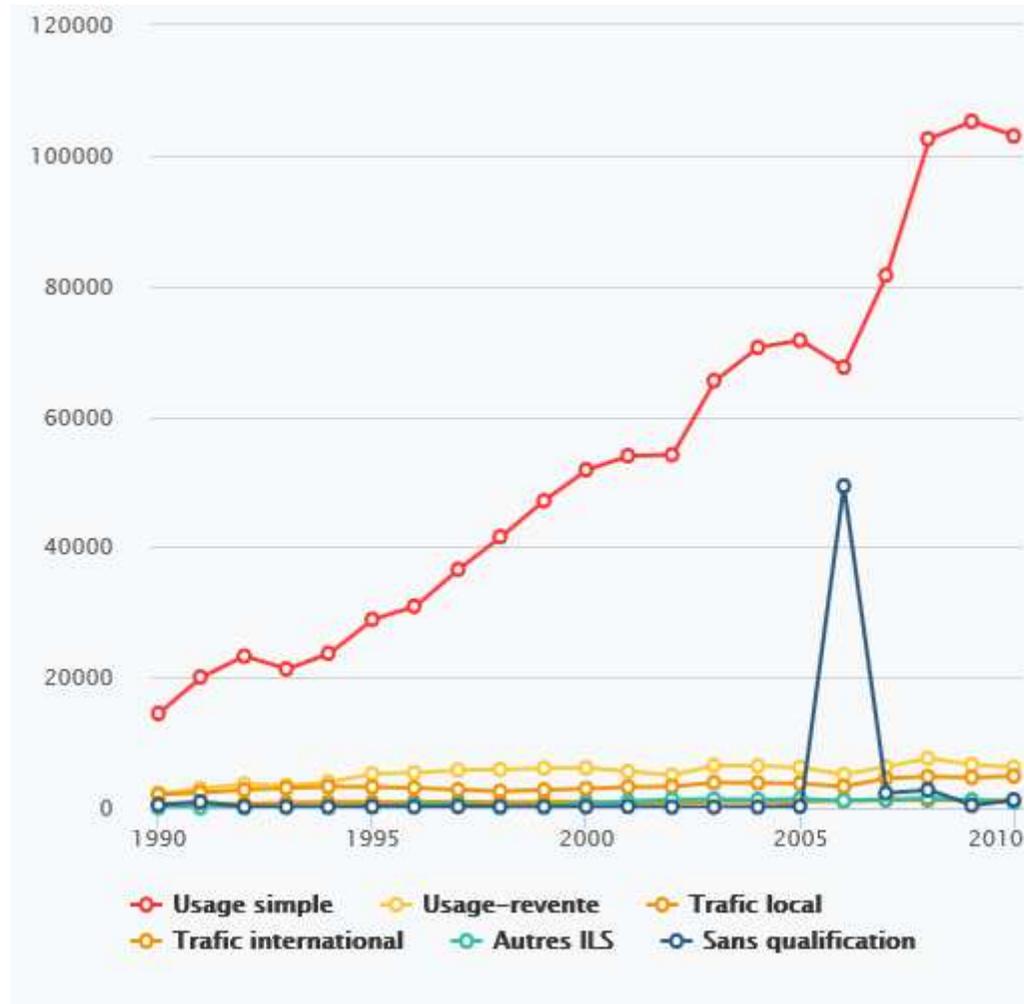
David J Nutt, Leslie A King, Lawrence D Phillips, on behalf of the Independent Scientific Committee on Drugs



Nutt et al,  
Nov 2010

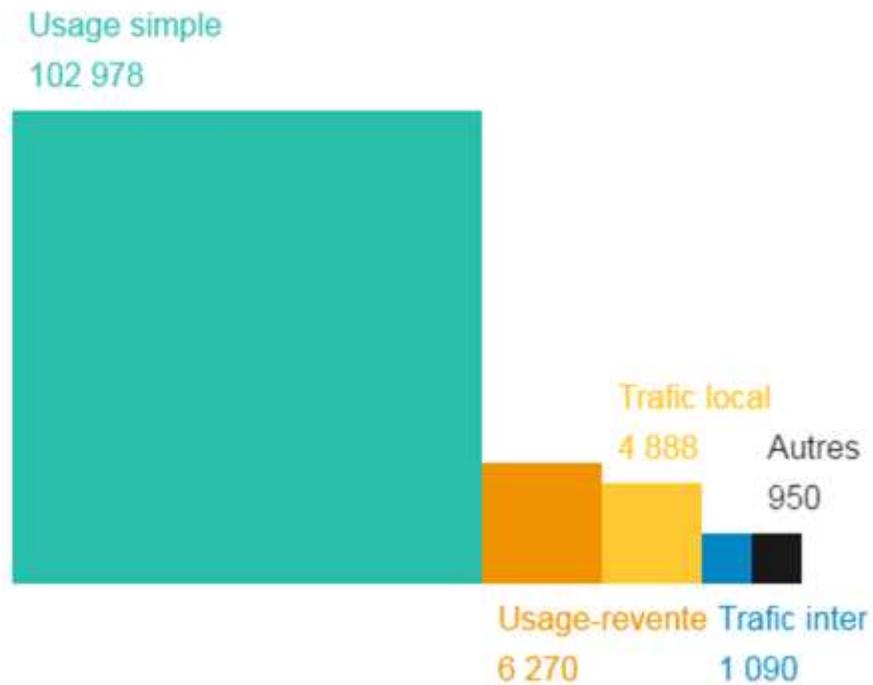
Figure 2: Drugs ordered by their overall harm scores, showing the separate contributions to the overall scores of harms to users and harm to others. The weights after normalisation (0-100) are shown in the key (cumulative in the sense of the sum of all the normalised weights for all the criteria to users, 46; and for all the criteria to others, 54). CW= cumulative weight. GHB=γ hydroxybutyric acid. LSD=lysergic acid diethylamide.

L'évolution du nombre d'affaires d'infractions à la législation sur les stupéfiants (ILS) de 1990 à 2010. L'année 2006 a présenté des problèmes ponctuels de remontée informatique qui ont impliqué un nombre élevé d'affaires non qualifiées.

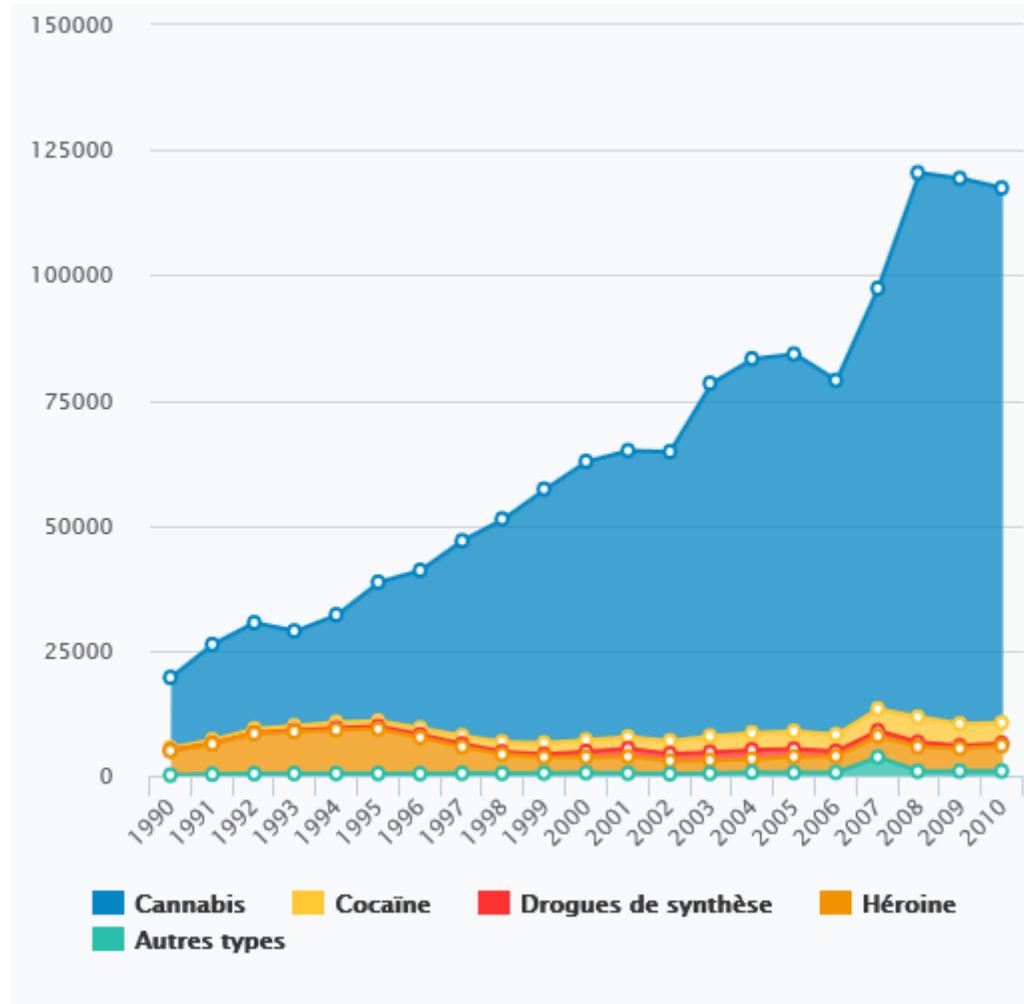


## Les affaires liées à la drogue en France

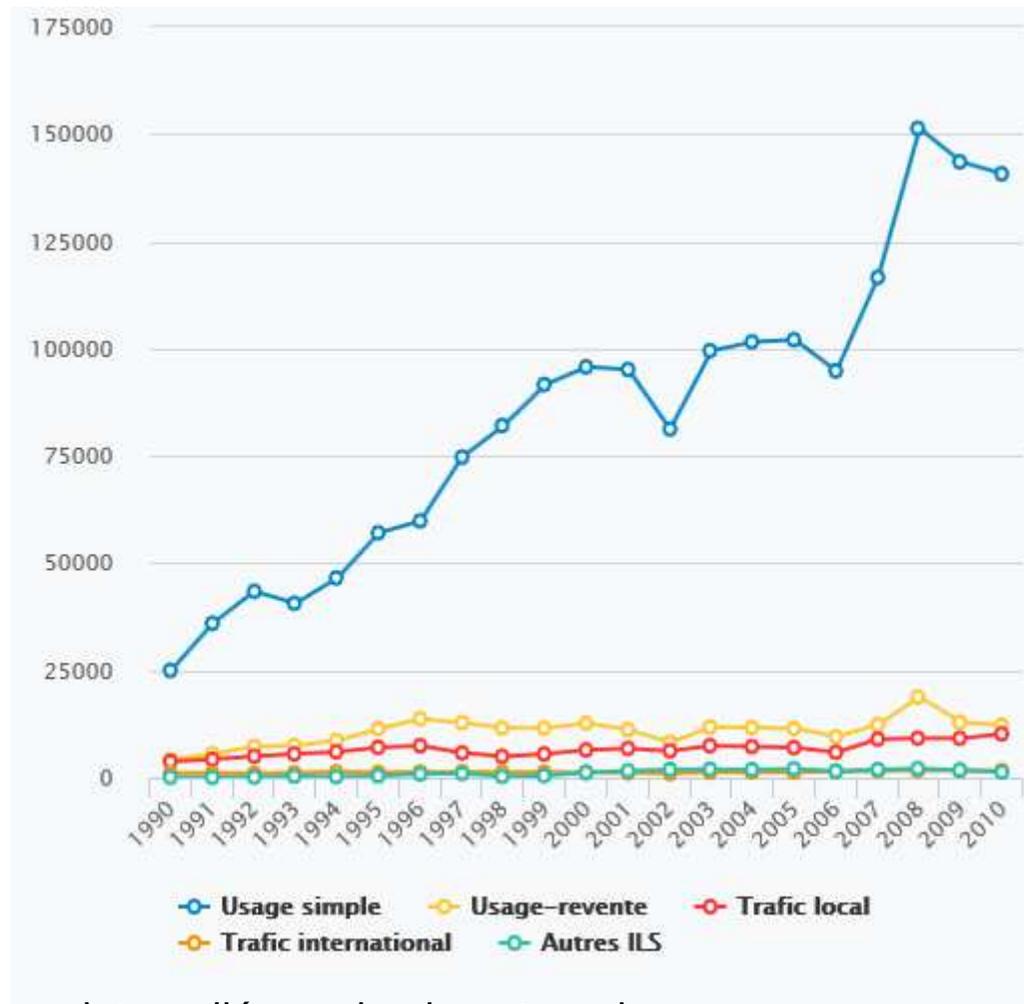
Chiffres pour l'année 2010



Source : ministère de l'Intérieur, OCRTIS - Traitement ONDRP



Le Monde Avril 2016



Personnes interpellées selon la nature de l'affaire

Le Monde Avril 2016

# Repérage

- (auto)questionnaires :
  - CAST, ADOSPA
- Dosage biologiques
  - sang, urines, salive
  - Qualitatif, (quantitatif)
- Testeur CO, piko 6

# ADOSPA

## ADOlescents Substances Psycho Actives

Version française du CRAFFT (Reynaud, Karila, Legleye 2003)

- A** Êtes-vous déjà monté(e) dans un **véhicule (AUTO, moto, scooter)** conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé ?
- D** Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous **DÉTENDRE**, vous sentir mieux ou tenir le coup ?
- O** Vous est-il déjà arrivé d' **OUBLIER** ce que vous avez fait sous l'emprise de l'alcool ou d'autres drogues ?
- S** Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes **SEUL(E)** ?
- P** Avez-vous déjà eu des **PROBLÈMES** en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?
- A** Vos **AMIS** ou votre **famille** ou vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?

**Risque faible < ou = 1 - Risque modéré = 2 - Risque élevé > ou = 3**

# CAST

## Cannabis Abuse Screening Test

- Avez-vous déjà fumé du cannabis **avant midi** ?
- Avez-vous déjà fumé du cannabis **lorsque vous étiez seul(e)** ?
- Avez-vous déjà eu **des problèmes de mémoire** à cause de votre consommation de cannabis ?
- **Des amis ou des membres de votre famille** vous ont-ils déjà dit que vous devriez **réduire** votre consommation sans y arriver ?
- Avez-vous déjà essayé de **réduire** ou d' **arrêter** votre consommation de cannabis **sans y arriver** ?
- Avez-vous déjà eu des **problèmes** à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, crise d'angoisse, mauvais résultat à l'école...) ?

**Risque faible < ou = 2**

**Risque modéré > ou = 3**

**Risque élevé > ou = 6**

# Cannabis et atteintes cognitives



**M Sciences**

SCIENCES Vidéos Archéologie Astronomie Biologie Cerveau Géophysique Mathématiques

## Cannabis chez les adolescents : le QI en fumée

Le Monde | 06.09.2012 à 15h17 • Mis à jour le 11.09.2012 à 16h42

### Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife

Madeline H. Meier<sup>a,b,1</sup>, Avshalom Caspi<sup>a,b,c,d,e</sup>, Antony Ambler<sup>e,f</sup>, HonaLee Harrington<sup>b,c,d</sup>, Renate Houts<sup>b,c,d</sup>, Richard S. E. Keefe<sup>g</sup>, Kay McDonald<sup>f</sup>, Aimee Ward<sup>f</sup>, Richie Poulton<sup>f</sup>, and Terrie E. Moffitt<sup>a,b,c,d,e</sup>

# Cannabis et Cognition

 Des interactions complexes

- Résultats contradictoires des études sur les dommages cognitifs liés à l'usage de cannabis
- Biais liés à :
  - Altérations primaires
  - Consommations passées ou actuelles de tabac, d'alcool ou de médicaments psychotropes
  - Comorbidités avec troubles psychiatriques

# Cannabis et Cognition



- **Modèles animaux :**

Chez l'animal, le cannabis entraîne des troubles de la mémoire de travail (*Solowij et al. 2012*)

- **Etudes chez l'Homme (volontaires sains) :**

- Le cannabis induit des troubles de l'attention et de la mémoire de travail dans les 6 heures suivant sa consommation (*Crean et al. 2011*)

- $\Delta$ -9-THC vs placebo : THC induit des troubles de la mémoire de travail et de la fluence verbale (*Morrison et al. 2009; Bossong et al. 2012*)

# Cannabis et Cognition

 **Consommation chronique**

- **Modèles animaux :**

- Agonistes des RCB1 à l'adolescence induisent des altérations de la mémoire, persistant au-delà de la période d'exposition (*Renard et al. 2013*)
- L'administration chronique de  $\Delta$ -9-THC est neurotoxique, dans les régions riches en RCB, en particulier dans l'hippocampe (*Solowij et al. 2012*)
- **Modifications structurelles :**
  - réduction du nombre et de la longueur des dendrites dans l'hippocampe et l'amygdale (*Solowij et al. 2012*)
  - Importants remaniements neuronaux, particulièrement dans les régions impliquées dans les processus cognitifs, émotionnels et motivationnels (structures limbiques, cortex préfrontal)

# Cannabis et Cognition

 **Consommation chronique**

- **Etudes chez l' Homme**

- Consommation chronique de cannabis (> 1x / semaine pendant > 3 ans) significativement associée à des troubles :
  - De l' **attention**
  - De la **mémoire de travail**
  - De la **mémoire épisodique** (altérations de l' encodage, du stockage et du rappel des informations)
  - Du **traitement de l' information**

# Cannabis et Cognition

 Facteurs de risque

- Troubles cognitifs induits par la consommation chronique liés à :
  - **Fréquence** de la consommation
  - **Durée d'exposition** (effet dose)
  - **Précocité de la 1<sup>ère</sup> consommation** (<15 ans)
  - **Taux élevés de  $\Delta$ -9-THC**
- Des taux élevés de cannabidiol limiteraient les effets délétères du  $\Delta$ -9-THC
- **Impact de la consommation précoce sur le QI à l'âge adulte (cohorte de Dunedin)**

# Cannabis et Cognition

 Fonctions exécutives

- Troubles de :
  - Planification
  - Capacités adaptatives
  - Flexibilité mentale
  - Résolution de problèmes

# Cannabis et Cognition

## Fonctions exécutives

- Handicap dans les activités quotidiennes
- Altérations des performances psychomotrices (Roser et al. 2009)
- Modification de l'estimation du temps, indispensable dans l'adaptation à l'environnement (Pattij et al. 2008)
- Résultats plus contrastés pour la fluence verbale, les capacités d'abstraction, la prise de décision et la prise de risque, et l'inhibition (Crane et al. 2012)
- Chez les consommateurs schizophrènes, les fonctions exécutives pourraient être améliorées par la prise de cannabis

# Cannabis et Cognition

 Facteurs de risque

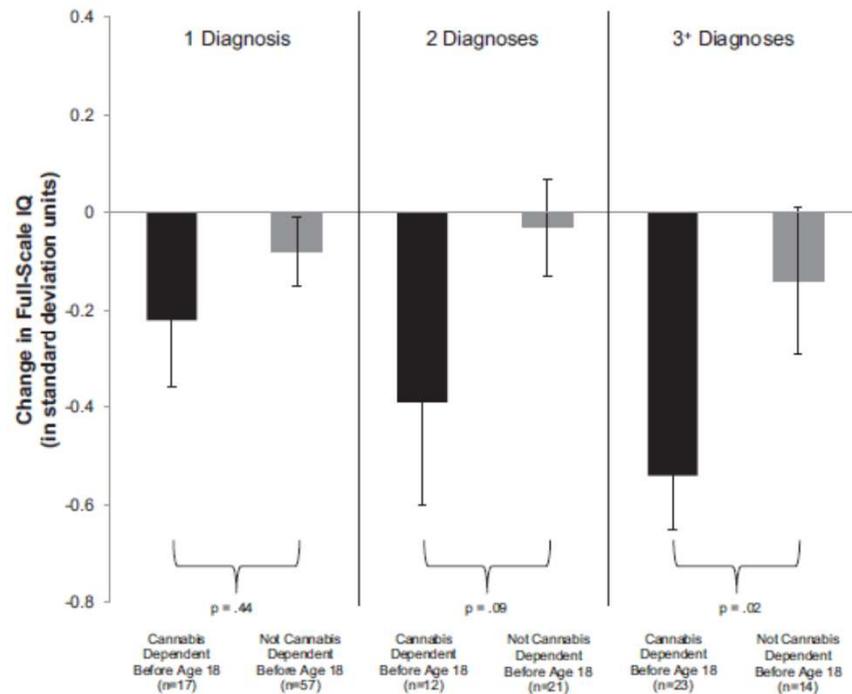
- Intensité des troubles cognitifs corrélée à :
  - **Quantités** et **régularité** des consommations
  - **Précocité** de l' exposition : Cohorte de Dunedin

# Cannabis et Cognition

 Cohorte de Dunedin

Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study

- Evaluation de 1 037 sujets nés en 1972 en Nouvelle Zélande de 13 à 38 ans (Meier et al. 2012)
- Objectif : explorer les facteurs de risque de troubles somatiques et psychiatriques survenant chez ces sujets.
- QI et capacités cognitives comparés chez :
  - Consommateurs dépendants au cannabis
  - Consommateurs réguliers (4 x par semaine au moins)
  - Consommateurs occasionnels
  - Non consommateurs
- Evaluations à 13 ans (avant le début de la consommation de cannabis), 21 26 32 puis à 38 ans.



Meier et al, 2012

- THC : plus de troubles cognitifs que les sujets abstinents
- A 38 ans, les sujets dépendants au cannabis qui avaient débuté leur consommation avant 18 ans présentaient en moyenne une baisse de QI de 8 points par rapport aux sujets qui avaient commencé leur consommation après.

Influence + importante que la quantité cumulée consommée

Baisse de performance indépendante du niveau scolaire

- Résultats contrôlés pour plusieurs biais potentiels (consommation récente de cannabis, d'alcool ou de drogues dures, dépendance au tabac, comorbidité psychiatrique)

# Cannabis et Cognition

## Evolution après sevrage

- Tendence à la disparition à 1 mois après arrêt de la consommation des troubles attentionnels et de la mémoire de travail (*Crane et al. 2011 ; Crean et al. 2011*)
- Altérations de la mémoire épisodique induites par la consommation de cannabis persistent après 3 semaines de sevrage
- Méta-analyse (*Schreiner et al. 2012*) :
  - 13 études évaluant persistance des troubles cognitifs après sevrage
  - Absence de troubles cognitifs globaux résiduels au-delà de 25 jours d'abstinence
- *Données identiques pour adolescents*

# Cannabis et Cognition

 Evolution après sevrage

Chez les adolescents

- Troubles de l'attention, de la mémoire verbale et de la planification persisteraient 4 à 6 semaines après sevrage (*Schweinsburg et al. 2008*)
- Troubles de planification et de prise de décision persisteraient au-delà de 4 semaines de sevrage (*Crane et al. 2011 ; Crean et al. 2011*)
- Etude longitudinale sur 8 ans : les consommateurs qui arrêtent leur consommation ont de meilleures performances de la mémoire immédiate que les sujets toujours usagers (*Tait et al. 2011*)

# Cannabis et Cognition

 Evolution après sevrage

Chez les adolescents

- Importants remaniements neuronaux, particulièrement dans les régions impliquées dans les processus cognitifs, émotionnels et motivationnels (structures limbiques, cortex préfrontal)
- Elagage synaptique (diminution de la substance grise corticale et sous-corticale)
- Modification de la distribution et du nombre de récepteurs (expression des RCB1 augmente de l'enfance à l'âge adulte dans le cortex préfrontal et l'hippocampe)
- Neurogénèse importante avec modification de la densité des épines dendritiques renforçant la plasticité synaptique

# Cannabis et Cognition

 Evolution après sevrage

- Facteurs évolutifs
  - **Précocité de la consommation** :  
Cohorte de Dunedin : consommateurs précoces (< 18 ans) ne récupèrent pas complètement leurs fonctions cognitives même à un an d'arrêt (*Meier et al. 2012*)
  - **Niveau et durée de consommation** :  
Les études qui ont montré des altérations résiduelles des fonctions exécutives concernaient les sujets qui avaient consommé les plus grosses quantités et pendant le plus longtemps (*Crean et al. 2011*)

# Cannabis et Cognition

## Perspectives

- Pas de données sur remédiation cognitive pour l'addiction au THC
- Pub med : « cognitive remediation » & « cannabis » : 4 études, qui renvoient à la schizophrénie
- Cognitive Enhancement Therapy sur 18 mois chez sujets schizophrènes ayant une addiction (alcool et/ou cannabis) (Eack et al. 2015) :
  - Taux élevé de sorties d'étude
  - Amélioration des troubles cognitifs (liés à scz)
  - Réduction des consommations alcool
  - Pas de modification des consommations de cannabis
- Il n'existe pas de programme spécifique de remédiation
- Perspective de recherche à explorer

## Récupération après sevrage

- Alimentation : repas réguliers, prise de poids
- Sommeil : production onirique intense (parfois cauchemars) après sevrage, résolution rapide
- Troubles cognitifs : récupération lente (parfois plusieurs mois)
- Troubles anxiodépressifs : diminution de l'intensité des symptômes
- Amélioration qualité de vie patient psychotique

D'où bénéfices secondaires objectivés par le patient et maintien dans l'arrêt

# Prise en charge

- Pas de consensus actuel
- Traitement symptomatique lors du sevrage
- De l' intervention brève à la prise en charge globale
- Entretien motivationnel, TCC,
- thérapies familiales
- Prise en charge des comorbidités associées (psychiatrique +++)

# Prise en charge et prévention

- Campagne nationale d'information et de communication « le cannabis est une réalité de santé publique »
- Ligne écoute cannabis (0 811 91 20 20)
- Programme structuré d'éducation pour la santé en milieu scolaire
- Réseau de consultations spécifiques dédiées aux jeunes consommateurs et à leurs familles

# Progress toward pharmacotherapies for cannabis-use disorder: an evidence-based review

Jan Copeland  
Izabella Pokorski

Copeland and Pokorski

Dovepress

**Table 1** Pharmacological trials for cannabis-use disorder

Drug	Sample size (n)	Dose	Design	Results	Authors
<b>Cannabinoid agonists</b>					
Oral THC	11	10 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Haney et al <sup>61</sup>
Oral THC	8	30, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Budney et al <sup>63</sup>
Nabilone	11	6, 8 mg	Nonclinical, experimental laboratory	Reduced withdrawal and use	Haney et al <sup>66</sup>
Dronabinol	2	10–50 mg	Case studies	Mixed results	Levin and Kleber <sup>60</sup>
Cannabidiol	1	300–600 mg	Case study	Reduced withdrawal and use	Crippa et al <sup>72</sup>
Nabiximols	51	166.4 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced withdrawal	Allsop et al <sup>57</sup>
<b>Cannabinoid antagonists</b>					
Rimonabant	63	1, 3, 10, 30, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Attenuated effects of cannabis, potentially serious side effects	Huestis et al <sup>56</sup>
Rimonabant	42	40 mg	Double-blind parallel-group	Attenuated cardiovascular effects of cannabis, removed from the market	Huestis et al <sup>58</sup>

**Other agents**

**Opioid antagonists**

Naltrexone	14	50 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Failed to attenuate dronabinol	Wachtel and de Wit <sup>78</sup>
Naltrexone	9, 23 <sup>d</sup>	50 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Enhanced subjective effects of THC	Haney et al <sup>76</sup>
Naltrexone	21	12 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Mixed results	Haney et al <sup>79</sup>
Naltrexone	29	12, 25, 50, 100 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	Enhanced subjective effects of cannabis	Cooper and Haney <sup>80</sup>
Naltrexone	5	50, 200 mg	Double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Greenwald and Stitzer <sup>81</sup>

**Antidepressants**

Bupropion	10	300 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Worsened withdrawal	Haney et al <sup>83</sup>
Nefazodone	7	450 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Improved anxiety	Haney et al <sup>77</sup>
Fluoxetine	22	20–40 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Reduced cannabis use	Cornelius et al <sup>87</sup>
Lofexidine + THC	8	2.4, 60 mg	Placebo-controlled	Reduced withdrawal	Haney et al <sup>75</sup>
Nefazodone <sup>a,b</sup>	106	300 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Carpenter et al <sup>84</sup>
Bupropion <sup>a,b</sup>		150 mg			
Entacapone	36	200 mg	Open-label	Reduced craving	Shafa and Abdolmaleky <sup>112</sup>
Baclofen <sup>b,c</sup> or mirtazapine <sup>b,c</sup>	11	30, 60, 90 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Haney et al <sup>82</sup>
Fluoxetine	70	30 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Cornelius et al <sup>88</sup>

<b>Glutamates</b>					
N-acetylcysteine	24	1,200 mg	Open-label	Reduced self-reported use, but not urine cannabinoid levels	Gray et al <sup>101</sup>
N-acetylcysteine	116	1,200 mg	Randomized double-blind placebo-controlled	Increased negative urine cannabinoid tests during treatment	Gray et al <sup>102</sup>
<b>Anxiolytics</b>					
Buspirone	10	Up to 60 mg	Open-label	Reduced craving and irritability	McRae et al <sup>90</sup>
Buspirone	50	Up to 60 mg	Double-blind, placebo-controlled	Reduced cannabis use	McRae et al <sup>89</sup>
<b>Mood stabilizers</b>					
Lithium	9	600–900 mg	Open-label	Reduced withdrawal	Bowen et al <sup>92</sup>

Table 1 (Continued)

Drug	n	Dose	Design	Results	Study
Lithium	12	500 mg	Open-label	Tolerated, reduction in cannabis use	Winstock et al <sup>93</sup>
Lithium	38	500 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Johnston et al <sup>94</sup>
Divalproex	7	1,500 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Worsened withdrawal	Haney et al <sup>61</sup>
Divalproex	25	1,500–2,000 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	No effect	Levin et al <sup>91</sup>
<b>Other</b>					
Gabapentin	50	1,200 mg	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Decreased withdrawal, high dropout rate	Mason et al <sup>103</sup>
Oxytocin	16	40 IU	Randomized double-blind placebo-controlled crossover	Decreased craving and anxiety	McRae-Clark et al <sup>95</sup>
Quetiapine	14	200 mg	Within-subject double-blind placebo-controlled	Decreased withdrawal, increased cannabis use	Cooper et al <sup>97</sup>
Varenicline	5	0.5–1 mg	Case series	Reduced use, zero completion of study due to side effects	Newcombe et al <sup>109</sup>

**Notes:** <sup>1</sup>Nefazodone dosage 300 mg; bupropion dosage 150 mg. <sup>2</sup>Sample size data not available for each individual drug. <sup>3</sup>Baclofen dosage 30, 60, 90 mg; mirtazapine dosage 30 mg. <sup>4</sup>This study had two separate sample sizes.

**Abbreviation:** THC, tetrahydrocannabinol.